

Aus der Abteilung für Klinische Endokrinologie

(Abteilungsleiter: Professor Dr. C. Overzier)

der II. Medizinischen Klinik

(Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich)

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Anwendung eines Leydig-Zell-Funktionstestes
bei Patienten mit Impotentia coeundi**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hannelore Weirich
Bad Kreuznach

1973

Mainz 1971

Aus der Abteilung für Klinische Endokrinologie
(Abteilungsleiter : Professor Dr. C. Overzier)
der II. Medizinischen Klinik
(Direktor : Professor Dr. P. Schölmerich)
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Anwendung eines Leydig-Zell-Funktionstestes
bei Patienten mit Impotentia coeundi

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hannelore Weirich
Bad Kreuznach

Mainz 1971



Fachbereichsdekan: Prof.Dr.med. J. Fischer
Referent : Prof.Dr.med. C. Overzier
Vorreferent : Prof.Dr.med. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1973

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0109

Gliederung

1. Einleitung
 - 1.1 Geschichtliches über die Kenntnisse der Hodenfunktion
 - 1.2 Testosteron als Parameter der inkretorischen Hodenfunktion
- Zielsetzung der Arbeit -
2. Patienten und Methoden
 - 2.1 Normalpersonen
 - 2.2 Patienten
 - 2.3 Bestimmung von Plasmatestosteron
 - 2.4 Stimulationsschema
 - 2.5 Stimulationskoeffizient
 - 2.6 Ejakulate
3. Ergebnisse
 - 3.1 Normalpersonen
 - 3.1.1 Normalwerte und Tagesschwankungen
 - 3.1.2 Stimulationskoeffizient
 - 3.2 Patienten
 - 3.2.1 Basiswerte für Plasmatestosteron
 - 3.2.2 Plasmatestosteron nach Stimulation
 - 3.2.3 Vergleich zwischen normalen Personen und Patienten
 - 3.2.4 Ejakulate

4. Diskussion

- 4.1 Bedeutung des Testosterons zur Beurteilung der Impotentia coeundi
- 4.2 Testosteronbestimmungsmethoden
- 4.3 Entwicklung eines dynamischen Testverfahrens
- 4.3a Stimulationskoeffizient
- 4.4 Normalpersonen
- 4.5 Patienten
- 4.6 Begründungen der erniedrigten Stimulierbarkeit bei Patienten im Impotentia coeundi
 - 4.6.1 Verringerung der Stimulierbarkeit durch psychische Momente
 - 4.6.2 Verringerung der Stimulierbarkeit durch somatisch bedingte Veränderungen
- 4.7 Zusammenhang zwischen Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen und Potentia coeundi
- 4.8 Bedeutung des Leydig-Zell-Funktionstestes für die Diagnose der Impotentia coeundi

5. Zusammenfassung

6. Tabellen

7. Material

8. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Geschichtliches über die Kenntnisse der Hodenfunktion

Um 1400 v.Chr. sah man bereits einen Zusammenhang zwischen dem spezifischen Hodengewebe und der Potenz (63).

Aristoteles (384-322) beschrieb dann die Auswirkungen der Kastration bei Tieren und Menschen (1). LAQUEUR et al.

(18) gewannen 1935 erstmalig Testosteron aus Stierhoden.

Man erkannte sofort seine Natur als androgenes Hormon, mit dem man die Folgen der Kastration behandeln konnte (61).

Tierexperimente von R.D. LISK (29) zeigten die Beeinflussbarkeit derjenigen zentralnervösen Strukturen durch Testosteron, die das männliche Sexualverhalten steuern.

1.2 Testosteron als Parameter der inkretorischen Hodenfunktion

Bei Störungen des männlichen Sexualverhalten hat somit eine Untersuchung des Testosterons große Bedeutung. Gerade bei den Fällen von Impotentia coeundi, bei denen somatisch faßbare Veränderungen vermißt werden, gibt die Bestimmung des Testosterons vielleicht die Möglichkeit, einen objektivierbaren Befund zu erheben.

Der Bestimmung des Testosterons im Plasma ist aus verschiedenen Gründen der Vorzug zu geben gegenüber der Bestimmung

im Harn (57). Bisher bestanden jedoch erhebliche methodische Schwierigkeiten bei der Bestimmung von Plasmatestosteron. Erst die von MURPHY (37) eingeführte Methode der kompetitiven Proteinbindung für Steroide und die Entwicklung analoger Methoden für Plasmatestosteron (8, 11, 12, 13, 17, 33, 37, 44, 46) erlaubt die Bestimmung des Plasmatestosterons im Rahmen klinischer Untersuchungen, da nur kleine Blutproben benötigt werden.

Aber bis jetzt liegen von endokrinologischer Seite nur wenige Arbeiten vor, die sich mit dem Problem der Impotentia coeundi beschäftigen. ISMAIL et al. (16) bestimmten zwar die Ausscheidung von Testosteron und Epitestosteron, seinem 17-alpha-Epimer, im Urin und erhielten bei 28 Impotenten einen Mittelwert, der gegenüber 14 Normalpersonen signifikant erniedrigt war. SCHMIDT (49) stellte aber bei gleichartigen Untersuchungen nur in 3 von 27 Fällen eine Verringerung der Testosteronausscheidung fest. HUDSON (14) fand bei Patienten mit Impotentia coeundi in fast allen Fällen Normalwerte für die Konzentration des Plasmatestosterons. So wird bis heute allgemein angenommen, daß bei Impotentia coeundi keine faßbaren endokrinen Störungen vorliegen.

In der endokrinologischen Diagnostik ist jedoch die Bestimmung eines Hormons unter Basisbedingungen wenig aufschlußreich; dynamische Testverfahren (Stimulation und Suppression) müssen angewandt werden. Daher kann auch die

Bestimmung des Plasmatestosterons erst im Rahmen eines geeigneten Testverfahrens ihre volle Bedeutung erlangen. Ein derartiger Test zur Überprüfung der inkretorischen Leistung der Leydig-Zellen wurde von NIESCHLAG et al. (41) eingeführt. Der Test berücksichtigt die Tagesschwankungen des Plasmatestosterons (39, 40) und basiert auf einer Stimulation der Leydig-Zellen durch das menschliche Choriongonadotropin (HCG), das nur die testikuläre, nicht aber die adrenale Produktion von Testosteron stimuliert (47, 58).

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse mitgeteilt, die durch die Anwendung dieses Leydig-Zell-Funktions-Testes bei Patienten mit Impotentia coeundi gewonnen wurden. Es soll untersucht werden, ob durch diesen Test Unterschiede zu Normalpersonen festgestellt werden können.

2. Patienten und Methoden

2.1 Normalpersonen

Das Vergleichskollektiv setzt sich aus 8 Männern im Alter von 16-45 Jahren (im Mittel 26 Jahre) zusammen, die frei von Allgemeinerkrankungen und Potenzstörungen waren.

2.2 Patienten

Die Gruppe der Patienten wurde von 12 Männern im Alter von 18 - 55 Jahren gebildet, die sich wegen Potenzstörungen in klinische Behandlung begeben hatten und bei denen die klinische Untersuchung keinen auffälligen Genitalbefund und keine Androgenmangelsymptome erbracht hatten. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 1.

Ein Patient (P R) war noch nie potent gewesen, bei den anderen bestand die Impotentia coeundi seit einigen Monaten bis Jahren. Bei den Patienten P B und N L bestand eine Ejaculatio praecox ante portas. Zwei Patienten (Q D, S Y) hatten sich wegen endogener Depression schon einer psychiatrischen Behandlung unterzogen; in der Mehrzahl der Fälle wurden leichte psychische Alterationen festgestellt, vor allem depressive oder nervöse Verhaltensweisen. Der Patient S O gab einen Nikotinabusus (30-40 Zigaretten/die) zu. Hinweise auf die Einnahme potenzmindernder Medikamente oder entsprechende Angaben lagen bei keinem Patienten vor.

2.3 Bestimmung von Plasmatestosteron

2.3.1 Prinzip

Zur Messung des Plasmatestosterons wird nach der von ISMAIL et al. (17) angegebenen Methode vorgegangen. Die Methode basiert auf der kompetitiven Proteinbindung, die im Prinzip den radioimmunologischen Techniken zur Bestimmung von Proteohormonen entspricht.

Man inkubiert dabei die zu messenden Plasmaproben sowie eine Serie von Standardwerten, mehrere Proben mit steigender bekannter Testosteronkonzentration, mit jeweils konstanten Mengen isotope markierten Testosterons und eines Proteins, das Testosteron spezifisch bindet. Dabei verdrängen höhere Konzentrationen des Standard- oder Plasmatestosterons das markierte Testosteron aus der spezifischen Bindung. Es liegt also eine Konkurrenz am Rezeptor vor. Das freie Testosteron wird vom gebundenen getrennt und in einer der beiden Fraktionen die Radioaktivität gemessen. Mit Hilfe der Standardwerte wird eine Standardkurve ermittelt, die es ermöglicht, die Konzentrationen der Plasmaproben abzulesen.

Das menschliche Plasma enthält ein Globulin, das spezifische Bindungszentren für Testosteron besitzt. Man findet es im Plasma normaler Frauen und Männer. Die Bindungsavidität des

Plasmas von Frauen unter oralen Kontrazeptiva ist jedoch stärker; auch in der Gravidität steigt sie an, um ein Maximum gegen deren Ende zu erreichen. Man verwendet deshalb für die kompetitive Proteinbindung vorzugsweise Plasma von Schwangeren im letzten Schwangerschaftsdrittel. Im Rahmen einer Verdünnungsreihe wird das betreffende Plasma mit tritiummarkiertem Testosteron titriert und anschliessend die Verdünnung für den Test genommen, bei der das Testosteron zu 50% gebunden wird.

2.3.2 Ausführung

Extraktion

1 ml Plasma wird mit 20 ml Äthylacetat extrahiert. Man nimmt dazu kleine Schliffgläser, zentrifugiert die Proben nach kräftigem Schütteln und pipettiert den Überstand in große Schliffgläser. Die Essigsäureäthylesterphase wird mit 2 x 2 ml 1n NaOH ausgewaschen (NaOH wird dabei mit 25%iger NaCl-Lösung angesetzt). Der Vorgang wird mit Aqua bidest. wiederholt. Hierdurch werden die Östrogene aus der Probe entfernt. Ein Leerwert enthält dabei statt Plasma die entsprechende Menge Aqua bidest. Nach Trocknen der Äthylacetatphase über wasserfreiem Na_2SO_4 wird das Volumen gemessen. Die Probe wird in ein dickes Zentrifugenglas überführt und bei 80°C eingedampft.

Entfettung durch Calcium-Solubilisation

Zum Rückstand werden 0,05 ml Essigsäureäthylester hinzugefügt und die Proben werden geschüttelt. Dann gibt man 10 ml 1%ige wässrige Calciumchloridlösung hinzu, wobei die Proben nicht bewegt werden dürfen. Anschließend wird 15 Minuten lang bei 80°C inkubiert. Die Proben werden dann 5 Minuten in Eiswasser abgekühlt. Die wässrige Phase wird über Glasfritten dekantiert, wobei die Lipide an der Wandung des Reagenzglases hängenbleiben. Das Filtrat wird mit 15 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Dünnschicht-Chromatographie

Der Rückstand wird mit 2 x 5 Tropfen Chloroform auf Silikagel GF-254 aufgetragen. Man läßt auf den Außenbanden ein Testosteron-Standard mitlaufen, das 1 mg Testosteron in 10 ml Äthanol entspricht. Die Entwicklung der Platten erfolgt in einem System aus 500 ml Chloroform, 450 ml Essigsäure-äthylester und 50 ml Petrolbenzin 80-100°C.

Nach der Chromatographie und dem Trocknen der Platten wird der Testosteronstandard unter UV-Licht betrachtet und markiert. Die entsprechenden Areale der Proben werden abgekratzt und in kleine Schliffgläser überführt. Nach Elution mit 5 ml Äthylacetat wird dieses dekantiert und eingedampft.

Kompetitive Proteinbindung

Zum Rückstand werden 10 nC tritierten Testosterons hinzugefügt. Das gleiche geschieht bei 6 Standardwerten zu 0, 2, 4, 8, 12 und 16 ng Testosteron. Die Standardproben werden eingedampft und 0,7 ml Human Pregnancy Plasma (HPP) hinzugefügt. Zur Herstellung dieses HPP wird Schwangerenplasma mit der entsprechenden Menge Boratpuffer verdünnt (0,5 molar, $p_H = 7,8$). Die Proben werden bei 45°C inkubiert und dabei alle 5 Minuten bewegt.

Trennung durch Gelfiltration

Die Mischung wird mit Hilfe von Pasteurpipetten auf Sephadex-G-25 medium Säulen aufgebracht. Das Gelbett ist 21 cm hoch eingeschichtet, der Durchmesser der Säule beträgt 1 cm.

Das Dextrangel Sephadex ist bisher das verbreitetste Material für die Gelchromatographie. Es wird im Quellvermögen unterschiedlichen Typen geliefert. Das Gel muß vollständig gequollen sein, d.h. drei Stunden bei Zimmertemperatur in überschüssigem Lösungsmittel. Beim längeren Aufbewahren der Säulen können diese von Mikroorganismen befallen werden und somit das Gel unbrauchbar werden. Durch Zusatz von 0,02%igem Natriumacid zum Elutionsmittel wird dies verhindert. Die Gelfiltration hat gegenüber der Dialyse den Vorteil der wesentlich kürzeren Versuchsdauer (6).

Zu den Proben von 0,7 ml werden 1,3 ml physiologische Kochsalzlösung hinzugegeben. Nachdem das Gemisch vollständig eingesickert ist, werden weitere 7 ml physiologische Kochsalzlösung auf die Säule gegeben. Die 9 ml (siehe Abb. 1) werden aufgefangen und mit 15 ml Chloroform extrahiert. Nachdem die wässrige Phase abgesaugt worden ist, wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und anschliessend in PVC-Zählflaschen eingedampft.

Messung der Radioaktivität

Zum Rückstand werden 15 ml Szintifix T hinzugefügt. Die Aktivität wird im Beta-Spektrometer gemessen. Die Aktivität des Backgrounds wird dabei automatisch abgezogen. Jede Probe wird 2 Minuten gemessen.

2.3.3 Berechnung

Zur Erlangung eines Korrekturfaktors wird nach der insgesamt dreimal vorgenommenen Trocknung über wasserfreiem Na_2SO_4 jeweils das verbleibende Volumen jeder Probe gemessen, da der Verlust hierbei nicht konstant ist. Mit dem Korrekturfaktor F_{III} , der bei der Trocknung nach der Gelfiltration erhalten wird, multipliziert man das Hundertfache der gemessenen Counts; nach Division durch die totale Aktivität erhält man den Prozentanteil der betreffenden Probe an der totalen Aktivität. Es ergibt sich folgende Formel :

$$\frac{\text{cpm} \times F_{\text{III}} \times 100}{\text{TA}} = \text{Prozent TA}$$

Dabei bedeutet cpm die Counts pro Minute, F_{III} den Korrekturfaktor der 3. Trocknung und TA die Counts der Gesamtaktivität. Man berechnet zunächst die Standardwerte und trägt sie in ein Koordinatensystem ein (Ordinate : prozentualer Anteil der totalen Aktivität, Abszisse : Testosteronkonzentration in ng/100 ml). An der so erhaltenen Standardkurve (s. Abb. 2) werden dann die Testosteronkonzentrationen der zu bestimmenden Plasmaproben abgelesen. Sie werden schließlich multipliziert mit den Korrekturfaktoren F_{I} und

F_{II}, die sich bei den Trocknungen nach der Extraktion und der Solubilisation ergeben. Die Ergebnisse werden nach Abzug des Leerwertes in ng/100 ml erhalten.

2.3.4 Verlässlichkeitskriterien

Unter Berücksichtigung der Leerwerte liegt die Empfindlichkeit der Methode bei 25 ng/100 ml Plasma. Der Variationskoeffizient für die in den Doppelwerten bestimmten Proben beträgt 12%, für die Werte zwischen 100 und 1600 ng/100 ml Plasma und für die Werte unter 100 ng/100 ml Plasma 14%.

Dieser Koeffizient wurde nach der Methode von SNEDEKOR (53) bestimmt. Die Wiederfindung beträgt $86,1 \pm 4\%$.

2.4 Stimulationsschema

Die Stimulation der Leydig-Zellen erfolgte nach dem von NIESCHLAG und OVERZIER (41) vorgeschlagenen Schema (s. Abb. 3). Am 1., 2. und 3. Tag werden jeweils um 20.00 Uhr 5000 IE HCG (Primogonyl^R) intramuskulär injiziert. Am 1. und 4. Tag des Testes wird um 4.00, 12.00 und 20.00 Uhr Venenblut durch Punktion der vena cubitalis entnommen und zentrifugiert. Das Plasma wird tiefgefroren.

2.5 Stimulationskoeffizient

Um die unterschiedlichen Werte, die bei den einzelnen Patienten gefunden wurden, untereinander und auch mit denen der Normalpersonen besser vergleichen zu können, wird der "Stimulationskoeffizient" (SK) eingeführt (42). Er erfaßt das Verhältnis des Tagesmittels nach Stimulation (T_s) zum Tagesmittel vor Stimulation (T_b) gemäß folgender Formel :

$$SK = \frac{T_s}{T_b}$$

Das jeweilige Tagesmittel ergibt sich als arithmetisches Mittel der 3 Werte eines Tages. Die graphische Darstellung des Stimulationskoeffizienten erfolgt in einem Koordinatensystem (s. Abb. 4). Dabei wird auf der Abszisse T_b und auf der Ordinate T_s aufgetragen. Durch den Schnittpunkt im Koordinatensystem wird eine Ursprungsgerade gezogen. Der Tangens ihres Steigungswinkels entspricht somit dem Stimulationskoeffizienten. Exakter wird der Zusammenhang zwischen T_s und T_b durch die Berechnung einer Regressionsgeraden beschrieben (vergl. S. 17).

2.6 Ejakulate (s. Tab. 5)

Zu einer Untersuchung des Ejakulates waren nur 7 der 12 Patienten bereit (NL, PB, PO, QD, RB, SK, SO).

Gewinnung und Untersuchung des Ejakulates auf Spermienzahl und Fruktosegehalt erfolgte nach dem bei TONUTTI beschriebenen Verfahren (59).

3. Ergebnisse

3.1 Normalpersonen

3.1.1 Normalwerte und Tagesschwankungen

Bei den 8 Normalpersonen liegen vor Stimulation deutliche Tagesschwankungen vor (s. Abb. 5). Die Werte um 4.00 Uhr betragen $595 \pm ^{+)} 143$ ng/100 ml, die um 12.00 Uhr 427 ± 130 ng/100 ml, die um 20.00 Uhr 359 ± 68 ng/100 ml. Mit Hilfe der Varianzanalyse und nachfolgendem Tukey-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den um 4.00 Uhr und um 20.00 Uhr gemessenen Werten ($P < 0,01$) (vgl. Tab. 3). Der Tagesdurchschnitt beträgt 462 ± 82 ng/100 ml ($\bar{x} \pm s$), die Einzelwerte liegen zwischen 381 ng/100 ml und 606 ng/100 ml.

Nach der Stimulation der Leydig-Zellen mit 3×5000 IE HCG (Primogonyl^R) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen liegen die 4.00 Uhr Werte bei 1253 ± 260 ng/100 ml, die um 12.00 Uhr bei 1136 ± 374 ng/100 ml und die um 20.00 Uhr bei 953 ± 331 ng/100 ml. Zwischen den einzelnen Tageswerten besteht kein signifikanter Unterschied mehr, wohl aber liegt der Tagesmaximalwert im Mittel noch um 4.00 Uhr vor. Die erreichten Tagesmittel liegen zwischen 916 und 1401 ng/100 ml, mit einem Mittelwert von 1115 ± 160 ng/100 ml ($\bar{x} \pm s$).

^{+) mit $\pm$ sind jeweils die einfachen Standardabweichungen angegeben.}

3.1.2 Stimulationskoeffizient

Bringt man die Tagesmittel nach Stimulation in Verbindung mit denen vor Stimulation (s.Abb. 6), so findet man mittels einer Korrelationsanalyse einen signifikanten linearen Zusammenhang, der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,94. Für die Gleichung der Regressionsgeraden ergibt sich

$$T_s = 265 + 1,84 T_b$$

Wie oben dargelegt (siehe Stimulationskoeffizient), läßt sich das Verhältnis von T_s zu T_b vereinfacht als sogenannter Stimulationskoeffizient (SK) erfassen (s.S. 27). Für die 8 Normalpersonen beträgt der Stimulationskoeffizient 2,5 bei einer Standardabweichung von 0,2, wobei sich die Einzelwerte zwischen 2,3 und 2,8 bewegen (s.Abb. 7).

3.2 Patienten

3.2.1 Basiswerte für Plasmatestosteron

wie aus Tabelle 2 hervorgeht, zeigen auch alle Patienten deutliche Tagesschwankungen des Plasmatestosterons (zweifache Varianzanalyse : $p < 0,01$) (vgl. Tab. 4). Die Gipfelwerte liegen meist um 4.00 Uhr morgens. Mit Hilfe des Tukey-Testes ließen sich signifikante Unterschiede

zwischen den 4.00 Uhr- und 20.00 Uhr-Werten nachweisen. Sämtliche Tagesmittel (T_b) liegen im Normbereich (s. S. 19). SD weist mit 901 ng/100 ml sogar einen sehr hohen Ausgangswert auf. Wichtig ist es, darauf hinzuweisen, daß auch die Patienten RL und PO Ausgangswerte im Normbereich aufweisen, obwohl sie außerhalb der Altersgrenze des Normkollektivs liegen.

3.2.2 Plasmatestosteron nach Stimulation

Nach Stimulation sind die Tagesschwankungen weniger deutlich ausgeprägt (Varianzanalyse : $p < 0,05$). Mit Hilfe des Tukey-Testes ließ sich ein auffälliger Unterschied zwischen den Morgen- und Abendwerten ermitteln. Die Stimulationskoeffizienten liegen in einem Bereich von 1,0 - 2,5, wobei lediglich 3 Patienten (SY, RB, RL) einen SK über 1,8 zeigten. Es wird darauf hingewiesen, daß RL altersmäßig nicht dem Normalkollektiv entspricht. Der Mittelwert für alle Patienten beträgt $1,5 \pm 0,5$ ($\bar{x} \pm s$).

3.2.3 Ejakulate

Die hierbei festgestellten Werte für die Spermienzahl liegen bis auf einen Fall (QD), einer Hypospermie, im Normbereich (59) (vgl. Tab. 5). Der Fruktosegehalt liegt in 2 Fällen (PO, SK) unter, in 5 Fällen innerhalb der Normalwerte (59).

Bei den beiden Patienten mit geringem Fruktosegehalt (PO, SK) finden sich jedoch normale Plasmatestosteronwerte.

3.2.4 Vergleich zwischen Normalpersonen und Patienten

Wie oben ausgeführt, lassen sich die Stimulationskoeffizienten der Patienten deutlich von denen der Normalpersonen unterscheiden. 8 der 12 Patienten liegen außerhalb des 99%-Toleranzbereiches für die Normalpersonen (1,8 - 3,2). Für einen diagnostischen Ansatz eignet sich die Diskriminanzanalyse, durch die genauer als bei ausschließlicher Verwendung des Quotienten $T_s : T_b$, die zwischen T_s und T_b bestehende Beziehung erfaßt wird. Durch die lineare Diskriminanzanalyse nach R.A. FISHER (1a) wird eine Trennformel

$$D = a \cdot T_b + b \cdot T_s$$

derart bestimmt, daß die Varianz von D zwischen den zu unterscheidenden Gruppen möglichst groß wird und die Varianz von D innerhalb der Gruppen möglichst klein. Sobald D einen bestimmten Trennwert (Tr) erreicht, wird der zugehörige Proband den Normalpersonen zugeordnet. Die Meßwerte der hier untersuchten Personen liefern die Trennformel

$$D = 15 T_s - 13 T_b$$

Der Trennwert T_r beträgt 8 180.

Bei allen Normalpersonen lag der Wert der Diskriminanzfunktion über 8 180, bei den Patienten lag D bei 2 Personen über diesem Wert. Diese beiden Patienten wurden also aufgrund der Diskriminanzanalyse den Normalpatienten zugeordnet.

Da die dargestellten Trennergebnisse für dieselben Beobachtungen erzielt wurden, die der Aufstellung der Diskriminanzfunktion zugrunde lagen, ist es möglich, daß die Trennfähigkeit für dieses Beispiel überschätzt wurde. Für die genauere Beurteilung der Trennfähigkeit ist es erforderlich, die berechnete Trennformel bei einer größeren Serie neuer Patienten anzuwenden. Dieselbe Einschränkung gilt auch für die Beurteilung der Trennfähigkeit der Stimulationskoeffizienten.

4. Diskussion

4.1 Bedeutung des Testosterons bei Untersuchungen der Impotentia coeundi

Testosteron ist das wirksamste androgene Hormon. Es wird zum größten Teil in den Leydig-Zellen des Hodens gebildet; außerdem auch von den Nebennierenrinden. Dabei wird Acetat bzw. Cholesterol über Pregnenolon, Progesteron, 17-alpha-Hydroxyprogesteron und Androstendion zu Testosteron synthetisiert (57). In den Hoden besteht keine Speichermöglichkeit für die gebildeten Hormone, weshalb eine dem jeweiligen Bedarf entsprechend rasche Synthese notwendig ist. Ihre Steuerung erfolgt primär durch das Luteotrope Hormon (LH = ICSH) aus dem Hypophysenvorderlappen. Der Testosteronspiegel wiederum beeinflusst über den Hypothalamus die Hormonbildung der Hypophyse. Der Abbau vollzieht sich vor allem in der Leber; 25 - 45% des testikulären Testosterons werden durch Oxidation an der 17-OH-Gruppe zu 17-Ketosteroiden umgewandelt und als Androsteron, das noch etwas androgene Aktivität besitzt, sowie als Ätiocholanon über die Niere ausgeschieden. Ein kleiner Teil des Testosterons wird zu Östrogenen umgewandelt und ein noch geringerer wird direkt oder als Glucuronid ausgeschieden (35).

Testosteron ist der spezifische Wachstumsfaktor für den männlichen Genitalapparat mit Ausnahme der Hoden selbst;

so entwickeln sich unter seinem Einfluß Samenblase und Samenleiter aus den Wolff'schen Gängen sowie Penis und Skrotum. Fruktose- und Zitronensäuregehalt des Samenblasensekretes und die Menge der sauren Phosphatase im Prostatasekret sind abhängig von dem Testosteronspiegel (56). Fehlt eine ausreichende Androgenproduktion, so kommt es zu Störungen des Knochenstoffwechsels, wie Altersosteoporose und Osteoporose bei Klinefelter-Syndrom und Kastraten zeigen. Auch ein Einfluß auf die Spermiogenese ist vorhanden (57). Während die Hoden selbst keine Altersinvolution zeigen, nimmt dagegen die Zahl der Leydig-Zellen mit dem Alter deutlich ab; die Produktion an Testosteron ist vom Alter abhängig. In der Pubertät kommt es zu einem Anstieg der Androgene, um das 25. Lebensjahr wird ein Maximum erreicht und anschließend kommt es zu einem langsamen, kontinuierlichen Abfall der Produktion (56).

Testosteron ist für die Entwicklung spezifisch männlicher Verhaltensweisen von entscheidender Bedeutung. Auf die psychischen Auswirkungen des Testosteronspiegels weisen Erscheinungen hin, die zur Bildung des Begriffes "Climacterium virile" geführt haben, wie Nervosität, Schlafstörungen, Depressionen (18). Änderungen in der Grundstimmung des Mannes werden sogar in direkte Relation zu denen des Keimdrüsenhormonspiegels gesetzt (2).

Aufgrund der Stellung des Testosterons im Wechselfeld somatischer und psychischer Steuerungen erscheinen daher entsprechende Bestimmungen der Konzentrationen bei Impotentia coeundi von besonderem Interesse. Es wurden eine Reihe von Verfahren entwickelt, mit denen die Androgenaktivität in Körperflüssigkeiten bestimmt werden kann. Im folgenden Abschnitt wird eine kurze Übersicht gegeben.

4.2 Verfahren zur Bestimmung der Androgenaktivität

Eine Möglichkeit der Bestimmung bietet die Messung der im Urin ausgeschiedenen 17-Ketosteroide. Es werden aber nur 25-45% des testikulären Testosterons in dieser Form ausgeschieden; etwa 2/3 der 17-Ketosteroide sind Umwandlungsprodukte von Nebennierenrinden-Testosteron oder anderer Steroide. Es ergeben sich aber sehr große Schwankungsbreiten bei der Ausscheidung; weiterhin können auch bei schwerer Hodenatrophie normale und bei länger bestehender Kastration nicht regelmäßig erniedrigte Werte gefunden werden (56). Somit läßt die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin keine eindeutigen Angaben über die inkretorische Hodenfunktion zu.

Auch die Bestimmung der Harnöstrogene, die beim Mann zu 70% aus Testosteron und Androstendion stammen, haben sich nicht als zuverlässig erwiesen, da keine gesetzmäßige

Relation zur Produktion der Leydig-Zellen vorliegt (57).

Von H.F.J. WEBER wird eine Bestimmung der Kreatininausscheidung im Urin innerhalb eines 24h-Zeitraumes vorgeschlagen; er nimmt eine Proportionalität zur Schwere der Potenzstörung an (62). Während normalerweise 0,5 - 2 g Kreatinin ausgeschieden werden, erhöht sich der Wert bei Potenzstörungen bis zu 10 g/die. Diese Methode ist jedoch zahlreichen Störfaktoren ausgesetzt und läßt nur noch indirekte Schlüsse zu; sie ist somit nur sehr begrenzt verwertbar.

Auch die Urin-Testosteron-Glucuronidausscheidung ist zur inkretorischen Hodenfunktionsprüfung nicht der geeignete Parameter, weil Androstendiol, DHA und DHA-Sulfat direkt zu Testosteron metabolisiert werden.

Auch die Messung der Spermaplasma-Fruktose als indirekte Methode der Bestimmung der Testosteronproduktion läßt aufgrund der großen Streubreite der Fruktosekonzentration, die zudem nicht ausschließlich vom Testosteronspiegel abhängig ist, keine sicheren Aussagen zu (56).

Ermittelt man über die Metabolic Clearance Rate die Testosteronproduktionsrate, dann erhält man damit eine sehr gute Aussagemöglichkeit über die inkretorische Hodenfunktion; das Verfahren erfordert jedoch für klinische Belange

einen zu großen Aufwand. Zwischen der Testosteronproduktionsrate und der Testosteronkonzentration im Plasma allerdings besteht eine sehr gute Korrelation (28).

So sieht auch TAMM für die Diagnose der Hodenfunktionsstörung in der "Bestimmung des Plasmatestosterons und gegebenenfalls auch des Plasmaandrostendions das sicherste Verfahren, da man aus diesen Daten unmittelbare Rückschlüsse auf die Funktion des Testes ziehen kann" (57).

4.3 Entwicklung eines dynamischen Testverfahrens

Um aber nicht nur auf die Basiswerte allein angewiesen zu sein, erarbeitete man unterschiedliche Methoden zur Erfassung der inkretorischen Reserve der Leydig-Zellen. Zur Stimulation der Leydig-Zellen wird dabei HCG verwandt, das einen höheren Gehalt an ICSH-Aktivität besitzt.

1952 veröffentlichten MADDOCK und NELSON (31) erstmalig einen Bericht über die Wirkung von HCG auf die Leydig-Zellen, wobei sie die 17-Ketosteroid- und die Östrogenausscheidung im Urin bestimmten, nachdem sie zuvor eine Stimulation durchgeführt hatten.

Die Testosteronausscheidung im Urin maßen TAMM, KORENMAN, ROSNER und SCHUBERT (58, 23, 47, 50) Testosteron und 17-Ketosteroide wurden von MROUEH, CLEVELAND und GUERRA-GARCIA

gemessen (36, 4, 10). STUIVER (55) verglich dann den Ausgangswert der Bestimmungen des Urin-Testosterons, der 17-Ketosteroide und des Plasmatestosterons und kam zu dem Schluß, daß die Bestimmung des Plasmatestosterons aufgrund größerer Konstanz und einer statistischen Signifikanz den genaueren Parameter für die durch HCG überprüfte inkretorische Reserve der Leydig-Zellen darstellt (55). LIPSETT untersuchte den Zusammenhang von Plasmakonzentration und Produktionsrate für Testosteron und stellte einen Korrelationskoeffizienten von 0,8 fest (28).

Bei unterschiedlicher Dosierung, nämlich einmal 5 Tage lang jeweils 1 500 IE HCG (60), verdoppelten sich die Basiswerte. COPPAGE (5) applizierte insgesamt 20 000 IE HCG verteilt auf 7 Tage mit je einem Tag Zwischenraum, und fand dabei innerhalb der ersten drei Tage einen Anstieg auf das Doppelte, anschließend nur noch eine langsame Erhöhung auf das Dreifache. KIRSCHNER et al. (22) stimulierten 3 x mit 1 000 IE HCG und erhielten den gleichen prozentualen Stimulationseffekt wie bei längeren und höher dosierten Applikationen. Im Hinblick auf diese Ergebnisse für die Bestimmung der inkretorischen Reserve der Leydig-Zellen wurde der in der vorliegenden Arbeit angewandte Test entwickelt.

4.3a Stimulationskoeffizient

Die Beziehung zwischen mittlerem Plasmatestosteronspiegel vor und nach Stimulation läßt sich bei hoher Korrelation ($r = 0,94$) durch die Regressionsgerade (s. Abb. 6)

$$T_s = 265 + 1,84 T_b$$

beschreiben. Vereinfacht kann diese Beziehung auch durch den Stimulationskoeffizienten $SK = \frac{T_s}{T_b}$ charakterisiert werden, der sich bei den untersuchten Fällen gut für eine Abgrenzung zwischen Normalpersonen und Patienten mit Impotentia coeundi eignete : der SK lag bei 8 der 12 Patienten außerhalb des 99%-Toleranzbereiches für Normalpersonen. Mit Hilfe der linearen Diskriminanzanalyse wurden 10 der 12 Patienten richtig zugeordnet. Beide Befunde müßten noch einem größeren Kollektiv von Patienten bestätigt werden.

4.4 Normalpersonen

Beim Vergleich der Werte, die sich bei unseren Normalpersonen als Tagesmittel vor Stimulation ergeben, mit denjenigen anderer Autoren, erscheinen unsere Werte relativ niedrig. Die anderen Untersuchungen benutzten die kompetitive Proteinbindung (8, 11, 12, 13, 33, 37, 44, 46) oder aber andere Methoden, wie die Gaschromatographie (9, 34, 60)

oder die Doppelisotopentechnik (9, 15, 22, 45). Analysiert wurden von diesen Autoren meist in den frühen Morgenstunden entnommene Plasmaproben. Wie oben bereits angeführt, liegen jedoch gerade zu dieser Tageszeit hohe Plasmatestosteronwerte vor. Da unser Tagesmittel aber auch die niedrigeren Werte in den Abendstunden berücksichtigt, müssen notwendigerweise unsere Durchschnittswerte niedriger sein, als die hier zum Vergleich angeführten. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, bei Vergleichen verschiedener Untersuchungen zu diesem Fragenkreis stets die jeweiligen Blutentnahmezeiten zu beachten; weiterhin dürfte es im Interesse einer möglichst genauen Bestimmung des jeweils vorliegenden Testosteronspiegels liegen, das Tagesprofil - durch mehrere Blutentnahmen zu bestimmten Zeiten - zu erfassen. Erst durch die Ermittlung eines repräsentativen Tagesmittels werden Aussagen über eventuelle Korrelationen zwischen Testosteronspiegel und Impotentia coeundi möglich.

4.5 Patienten

Vergleichbar mit unseren Ergebnissen findet sich eine Untersuchung von HUDSON et al. (14). Er bestimmte bei 27 Patienten mit psychogener Impotentia coeundi ebenfalls die Konzentration des Plasmatestosterons und fand dabei nur in zwei Fällen eine Erniedrigung; die Werte der anderen Patienten lagen ebenso wie die unserer Fälle im Normbereich.

Unter alleiniger Berücksichtigung der Basiswerte finden sich bei unseren Patienten keine Abweichungen von der Norm. Erst nach Stimulation ergeben sich deutliche Unterschiede, wie sich bei der Betrachtung der Stimulationskoeffizienten ergibt. Die inkretorische Reserve der Leydig-Zellen unserer Patienten ist herabgesetzt. Es liegt bei Impotentia coeundi also doch ein objektiv faßbarer Befund vor, der aber erst durch den dynamischen Leydig-Zell-Funktionstest aufgedeckt wird.

Die größere Streuung der Stimulationskoeffizienten der Patienten ($s = 0,2$ bei einem Mittelwert von 2,5) weist auf eine geringere Homogenität der Patientengruppe hin. Zwar klagen alle Patienten über Potenzstörungen; es waren aber weder das Ausmaß objektiv quantitativ zu erfassen, noch der Einfluß aller möglicherweise zu Impotenz führenden Faktoren abzugrenzen. Erst bei einer sehr viel größeren Patientenzahl wird es gerechtfertigt sein, eine Zuordnung von Stimulationskoeffizient zu Grad der Potenzstörung oder zu psychiatrischen Krankheitsbildern vorzunehmen.

4.6 Begründungen der erniedrigten Stimulierbarkeit durch psychische Momente

4.6.1 Verringerung der Stimulierbarkeit durch psychische Momente

Auf die Möglichkeit somatischer Manifestationen psychischer Traumata weisen JULESZ und HOLLO hin (19). Das ZNS beeinflusst über den Hypothalamus und das vegetative Nervensystem die neurale Regulation der Hodentätigkeit, so daß psychische Erregungen entsprechenden Ausmaßes in sehr kurzer Zeit eine Hodenatrophie bewirken können. STIEVE (54) führte anatomische Untersuchungen an Hingerichteten durch und erbrachte den Nachweis, daß sich in den Hoden trotz ausreichender Ernährung innerhalb weniger Wochen der Gefangenschaft, Veränderungen ergeben. Es kam zum Stillstand der Spermio-genese und zu degenerativen Atrophien der Schleimhaut der samenabführenden Wege. An den Beckenganglien, denen die nervöse Versorgung des interstitiellen Hodengewebes zukommt, wurden deutliche Zeichen von Rückbildungen gefunden. STIEVE's umfangreichen Untersuchungen des Einflusses psychischer Momente auf die menschlichen Geschlechtsorgane von Männern und Frauen, lassen den Schluß zu, daß sich in übergeordneten Zentren Zustände einstellen können, die organische Schäden - wie hier - zur Folge haben können. Das Herbeiführen dieser Zustände könnte durch Einflüsse von höheren Zentren, z.B. psychische Belastung bei Inhaftierung

- siehe oben - oder bei Untreue der Ehefrau, wie in einem unserer Fälle, bedingt sein. Eine ähnliche Auswirkung kann auch die Erfahrung der persönlichen, vielleicht auch nur situationsbedingten Impotenz haben (7).

Ob ebenso wie die Leydig-Zellen bei Impotentia coeundi auch das hormonelle Steuerungssystem Hypothalamus - Hypophyse - Gonaden eine funktionelle Beeinträchtigung zeigt, wäre durch entsprechende Tests für das luteotrope Hormon (LH) oder mit Clomiphen zu untersuchen. Da bei der früher gern angewandten Testosteronapplikation bei Impotentia coeundi sich meist ein hypergonadotroper Hypogonadismus einzustellen begann, scheinen hier nur dynamische Testverfahren Bedeutung erlangen zu können. Findet sich dabei für die Mehrzahl der Fälle nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Störung in diesem Bereich, so wäre der erniedrigte Stimulationskoeffizient als ein Hinweis auf eine Versorgung der Gonaden mit gegenüber den Normalpersonen andersartigen nervösen Impulsen zu deuten. Der Mangel an Stimulierbarkeit erschiene so als Folgeerscheinung, die auf dem Wege einer positiven Rückkoppelung zu den entsprechenden Zentren die potenzmindernden Momente noch verstärken könnte, vielleicht durch z.B. Erniedrigung des Aktivitätsgrades dieser Zentren unter das physiologische, für Potentia coeundi notwendige Maß.

Die Reversibilität von Veränderungen der Produktionsrate

des Testosterons durch psychische Einflüsse zeigen zwei Fälle von HUDSON et al. (14), bei denen nach Psychotherapie Potenz und normale Plasmatestosteronkonzentrationen wiederkehrten. Interessant wäre hier die Untersuchung des Stimulationskoeffizienten gewesen. Vielleicht verändert er sich erst nach einiger Zeit, im Sinne einer Atrophie; denn es wäre auch denkbar, daß die verminderte Stimulierbarkeit lediglich Ausdruck längerer Abstinenz ist. Allerdings fand ISMAIL (unveröffentlichte Ergebnisse) bei zölibatär lebenden Mönchen keine Verminderung der Testosteronausscheidung im Harn. Über die Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen nach längerer sexueller Karenz liegen jedoch noch keine Untersuchungen vor.

Immerhin ließ sich bei unseren Patienten kein direkter Zusammenhang mehr feststellen zwischen Dauer der Impotentia coeundi (einige Monate bis Jahre) und Erniedrigung des SK.

4.6.2 Verringerung der Stimulierbarkeit durch somatisch bedingte Veränderungen

Die oben als die Stimulierbarkeit vermindern beschriebenen Zustände in entsprechenden Zentren sind nicht nur durch psychische Einflüsse auslösbar; sie können auch als Folge einer fehlenden Rückkoppelung von den Gonaden her entstehen, die auf nervalem oder hormonellem Wege, durch Testosteron

also, durchgeführt wird. Die Ursachen dafür wären in Ausfallerscheinungen zu sehen, die spezifisch die für die Potentia coeundi notwendigen Steuerungseinheiten betreffen; die Spezifität ergibt sich aus dem Fehlen von klinisch feststellbaren Veränderungen bei unseren Patienten. Die Deutung der psychischen Alterationen ist in diesem Zeitpunkt noch nicht möglich. Eben diese Spezifität aber erscheint als nicht sehr wahrscheinlich, was eventuelle Veränderungen nervöser Strukturen betrifft; anders ist es bei Änderungen der hormonalen Komponente. Hier ist z.B. der Ausfall eines Enzyms möglich, wodurch - über einige Zwischenschaltungen - letzten Endes Impotentia coeundi und erniedrigte Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen verursacht würden.

4.7 Zusammenhang zwischen Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen und Potentia coeundi

Diese Untersuchungen zeigen, daß bei Vorliegen von Impotentia coeundi die Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen herabgesetzt ist. Man könnte nun annehmen, zur Potentia coeundi sei die Erhöhung der Testosteronproduktion eine notwendige Voraussetzung. Bei Vollkastraten findet sich aber sehr oft noch für längere Zeit eine etwa normale Potenz (26). Will man nicht anderen Produktionsorten von Testosteron in diesem Falle eine Kompensationsmöglichkeit zubilligen, die sofort einsetzt um allmählich wieder abzunehmen, so ist die Annahme

abzulehnen. Die Impotentia coeundi ist demnach nicht direkte Folge der verringerten Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen.

4.8 Bedeutung des Leydig-Zell-Funktionstestes für die Diagnose bei Impotentia coeundi

Um die Aussage unserer Ergebnisse deutlich zu machen erscheint es notwendig, kurz auf einige Untersuchungen zur Impotentia coeundi einzugehen.

Nach KINSEY (21) traten nur bei 6 von 4 108 Männern Störungen der ejakulatorischen Potenz auf; erektive Impotenz dagegen lag häufiger vor, bei 0,9% der Männer unter 25 Jahren, bei 1% derjenigen unter 35 Jahren. Ab dem 55. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit erheblich zu, auf 27% bei den 70-Jährigen und auf über 50% bei den 75-Jährigen. Aus seinen Untersuchungen schloß KINSEY, daß bei Männern unter 55 Jahren die Impotentia coeundi meist psychogen bedingt ist, von den wenigen Fällen abgesehen, wo ein Trauma der Genitalien oder des für die Erektion direkt notwendigen ZNS-Teiles vorliegt. Insbesondere bei den Fällen, in denen jüngere Männer nur unter bestimmten Umständen impotent waren, wird eine psychische Ursache angesetzt. So weist auch i.H. SCHULTZ (51) darauf hin, daß bei Impotentia coeundi oft eine normale Funktionstüchtigkeit im Hinblick auf Erektions- und Ejakulationsfähigkeit besteht, diese

aber in der Koitussituation nicht mehr vorhanden ist, was kaum auf einen organischen Befund hindeutet. In allen Fällen, bei denen eine intermittierende Impotenz vorliegt, ist die Ursache im psychischen Bereich zu suchen (7). SIMPSON sieht bei höchstens 10% aller Potenzstörungen die Ursache in einer Endokrinopathie, wozu er vor allem Kastration, Eunuchoidismus, Hypophysenadenome, Diabetes mellitus, Nebennieren-Neoplasmen, Morbus Addison und Thyreotoxikose zählt (52). Bei seinen Untersuchungen an 1 200 Potenzgestörten kam LEVIE sogar nur auf 1% somatisch bedingte Ursachen (27). So sagt KÜNZLER, "in extrem hohen Maße kann bei Potenzstörungen kein pathologischer Organbefund erhoben werden, und zwar weder an den Sexualorganen noch an den beteiligten Nervenbahnen oder zentralen Zentren" (24). TAMM (57) schließt im Hinblick besonders auf die bereits erwähnten beiden Fälle von HUDSON et al. (14), bei denen nach Psychotherapie Potenz und Plasmatestosteronwerte sich normalisierten : "Das isolierte Symptom Impotentia coeundi ist daher meistens ein psychogenes Phänomen". KEMPER erhebt den Vorwurf (20), es werde von Seiten des Arztes allzu oft eine "örtliche Betriebsstörung" als Grund für die erektive Impotenz angesehen. Er sieht ihre Ursache allein in einer Einschränkung der Liebesfähigkeit des Betroffenen, als deren Symptom sie auftritt : "Sexualstörung - Symptom und keine lokale Krankheit -". Die Ideenverbindung "Sexualstörung - also Hormontherapie" hat sich seiner

Meinung nach bereits zu einem "bedingten Reflex" entwickelt. Dies zeigt, welche Gegensätzlichkeiten in den Anschauungen zur Impotentia coeundi bestehen, begründet ohne Zweifel in den Schwierigkeiten, ihre Entstehung lückenlos kausal erklären zu können, was bis heute nicht gelang, obwohl Impotentia coeundi als die häufigste funktionelle Sexualstörung des Mannes angesehen wird (32).

Für das praktische Vorgehen des Arztes allerdings liegen begründete Richtlinien vor. Dabei wird zunächst eine Untersuchung auf organische Veränderungen hin gefordert, wie Palpation der Testes, Erhebung des neurologischen Status und Ausschließung eines Diabetes mellitus (7), um dann erst die schwierige Erhebung der Sexualanamnese vorzunehmen. Ergaben sich bei einem solchen Untersuchungsgang keine somatischen Veränderungen, ist es dennoch fraglich, ob dies stets den Schluß auf psychogene Impotenz als Diagnose erlaubt. Hier lassen sich vielleicht mit Hilfe des Leydig-Zell-Funktionstestes die im Einzelfall vorliegenden Störungen genauer, objektivierbarer abgrenzen.

Zusammenfassung

Bei 8 Normalpersonen, die als Vergleichskollektiv dienen und bei 12 Patienten mit Impotentia coeundi ohne sonstige klinisch auffälligen Befunde wird ein Leydig-Zell-Funktions-test durchgeführt. Mit Hilfe der kompetitiven Proteinbindung wird das Plasmatestosteron v o r und n a c h Stimulation der Leydig-Zellen mit HCG (human chorionic gonadotrophin) bestimmt. Am 1. Tag werden Plasmaproben um 4.00 Uhr, 12.00 Uhr und um 20.00 Uhr entnommen und der jeweilige Testosteronspiegel bestimmt. Nach der 3-tägigen HCG-Stimulation mit 5000 IE Primogonyl^R wird am 4. Tag der Testosteronspiegel im Plasma gemessen und zwar wiederum um 4.00, 12.00 und um 20.00 Uhr.

Es finden sich ausgeprägte Tagesschwankungen mit Maximum in den Morgen- und Minimum in den Abendstunden. Das durchschnittliche Tagesmittel vor Stimulation beträgt 462 ± 82 ng/100 ml Plasma ($\bar{x} \pm s$) bei den Normalpersonen. Nach Stimulation liegen sie bei 1115 ± 116 ng/100 ml ($\bar{x} \pm s$).

Das Verhältnis des Tagesmittels nach Stimulation (Ts) zum Tagesmittel vor Stimulation (Tb) wird als Stimulationskoeffizient (SK) bezeichnet. Er ist ein Maß für die Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen.

Für die Normalpersonen ergibt sich bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,94 ein Stimulationskoeffizient von $2,5 \pm 0,2$ ($\bar{x} \pm s$).

Alle Patienten haben normale Plasmatestosteron-Ausgangswerte. 4 Patienten haben normale Stimulationskoeffizienten, bei den 8 übrigen Patienten sind die SK-Werte jedoch deutlich erniedrigt. Mit Hilfe der linearen Diskriminanzanalyse wurden nur 2 Patienten der Normalgruppe zugeordnet.

Damit weisen Patienten mit psychischer Impotentia coeundi entgegen den bisherigen Annahmen faßbare endokrinologische Veränderungen auf.

Das Kollektiv der normalen Männer und das der Patienten sind sowohl durch den leicht bestimmbaren SK als auch durch das statistische Verfahren der Diskriminanzanalyse klar gegeneinander abgrenzbar.

Eine endgültige Beurteilung der Trennfähigkeit beider Ansätze kann jedoch erst nach einer Anwendung auf neue Patienten und Normalpersonen erfolgen.

Es werden Deutungsmöglichkeiten der funktionellen Minderreserve der Leydig-Zellen bei Impotentia coeundi diskutiert.

Tab. 1

Plasmatestosteron (ng%/100 ml) bei Patienten mit Impotentia coeundi

	Alter	1. Tag		4. Tag				Ts	Sk
		4.00	12.00	20.00	Tb	4.00	12.00	20.00	
VP									
SY	18	419	580	391	463	1555	602	607	2,0
SO	19	820	353	155	442	980	830	785	1,7
RB	30	600	270	240	370	995	899	923	2,5
PR	31	896	567	725	729	1021	1090	790	1,4
QD	33	649	448	265	454	512	571	564	1,2
SK	34	521	301	420	414	605	561	516	1,5
PB	34	487	390	455	444	406	572	584	1,2
NY	35	502	350	305	386	506	1030	582	1,9
SD	41	1125	802	776	901	1185	1100	857	1,2
NL	45	768	715	407	630	867	690	326	1,0
RL	52	398	319	412	376	972	862	657	2,2
PO	55	645	565	655	622	739	618	546	1,0
- x		652,5	471,7	433,8	519,3	861,9	785,4	644,8	1,5
s		216,0	172,4	194,2	166,0	329,2	210,0	167,0	0,5
Plasmatestosteron (ng%/100 ml) normaler Männer zwischen 16 und 45 Jahren									
- x		595	427	359	462	1253	1136	953	2,5
s		143	130	68	82	260	374	331	0,2

Tab. 2

Varianzanalysetabellen für Plasmatestosteron bei Normalpersonen.

A. V o r Stimulation

Beteiligte Einfluß- größen	Anz.d. Freih.- grade	Summe d. Abw.- Quadrate	Mittl. Abw.- Quadrat	F	Signifikanz
1 (Pers.)	7	122806,6	17543,8		
2 (Tagesz.)	2	230829,1	115414,5	9,58	p < 0,01
Rest	14	168680,2	12048,6		
Total	23	522316,0			

99%-Konfidenzintervall für Mittelwertsdifferenzen

(d) bei den Tageszeiten : $d \pm 202,87$

95%-Konfidenzintervall für Mittelwertsdifferenzen

(d) bei den Tageszeiten : $d \pm 153,5$

Beurteilung der Mittelwertsdifferenzen zwischen den Tageszeiten nach dem TUKEY-Test :

		4.00	12.00	20.00
4.00	595,3 ng/100 ml	-		
12.00	427,8 ng/100 ml	p < 0,05	-	
20.00	362,4 ng/100 ml	p < 0,01	n.s.	-

B. N a c h Stimulation

Beteiligte Einfluß- größen	Anz.d. Freih.- grade	Summe d. Abw.- Quadrate	Mittl. Abw.- Quadrat	F	Signifikanz
1 (Pers.)	7	540556,5	77222,4		
2 (Tagesz.)	2	366730,6	183365,3	1,53	n.s.
Rest	14	1680238,8	120017,1		
Total	23	2587525,8			

Tab. 3

Varianzanalysetabellen für Plasmatestosteron bei Patienten

A. V o r Stimulation

Beteiligte Einfluß- größen	Anz.d. Freih. grade	Summe d. Abw.- Quadrate	Mittl. Abw.- Quadrat	F	Signifikanz
1 (Pers.)	11	909472,0	82679,2	-	
2 (Tagesz.)	2	327788,6	163894,3	10,4	p < 0,01
Rest		345871,3	15721,4		
Total		1583132,0			

99%-Konfidenzintervall (nach TUKEY für Mittelwerts-
differenzen (d) zwischen den Testosteronspiegeln der
3 Tageszeiten : $d \pm 165,8$

Beurteilung der Mittelwertsdifferenzen zwischen den
Tageszeiten (Irrtumswahrscheinlichkeiten bei dem
TUKEY-Test)

			4.00	12.00	20.00
4.00	652,5		-	-	
12.00	471,7	180,8 (p < 0,01)		-	
20.00	433,8	218,7 (p < 0,01)	37,9 (n.s.)	-	

B. N a c h Stimulation

Beteiligte Einfluß- größen	Anz.d. Freih.- grade	Summe d. Abw.- Quadrate	Mittl. Abw.- Quadrat	F	Signifikanz
1 (Pers.)	11	1131034,3	102821,3	-	
2 (Tagesz.)	2	291202,8	145601,4	3,76	p < 0,05
Rest		852773,7	38762,4		
Total		2275010,9			

Signifikanzen für Mittelwertsdifferenzen bei den
Tageszeiten :

			4.00	12.00	20.00
4.00	861,9		-		
12.00	785,4	76,5 (n.s.)		-	
20.00	644,8	217,1 (p < 0,05)	140,6 (n.s.)	-	

Tab. 4 Ergebnisse der Ejaculationsuntersuchungen bei
7 Patienten

<u>Name</u>	<u>Volumen (ml)</u>	<u>Zahl (Mill.)</u>	<u>Fructose (mg%)</u>
PB	5	92	211,2
PO	1	400	24,6
NL	3	70	124,6
SK	10	600	60
RB	3	132	240
SO	4	124	300
QD	5	23	267

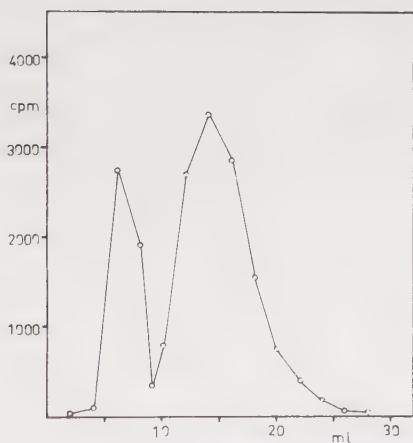


Abb 1 Gelfiltration an Sephadex G-25 medium :
Elutionskurve. Die ersten 9 ml enthalten
das proteingebundene, tritierte Testo-
steron. Die Aktivität dieser Fraktion wird
gemessen.

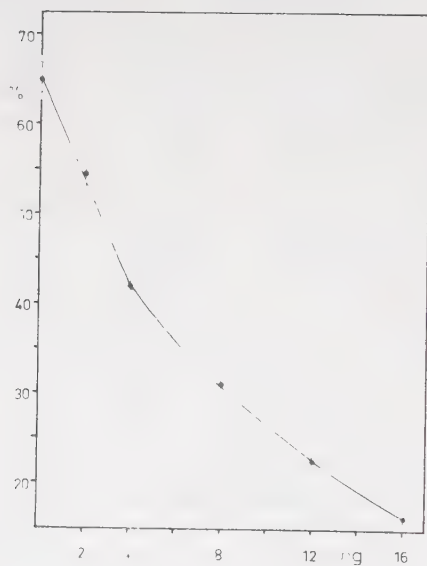
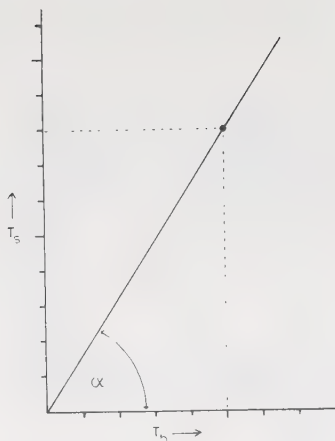


Abb. 2 Standardkurve, gemittelt aus 22 Versuchsserien. Ordinate : Prozent TA, Abszisse : Testosteron in ng/ml; eingezeichnet ist die Standardabweichung s.



Abb. 3 Leydig-Zell-Funktionstest : Schema der Blutentnahme und der HCG-Stimulation.



$$\text{STIMULATIONSKOEFFIZIENT} = \text{tg } \alpha = \frac{T_s}{T_b}$$

T_b = Plasma-Testosteron vor Stimulation

T_s = " " " nach " "

Abb. 4 Schematische Darstellung des Stimulationskoeffizienten :

$$\text{SK} = \text{tg } \alpha = \frac{T_s}{T_b}$$

T_b = Plasmatestosteron vor Stimulation

T_s = Plasmatestosteron nach Stimulation

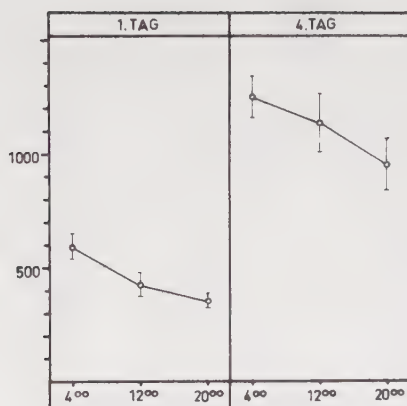


Abb. 5 Tagesprofil für Plasmatestosteron bei 8 normalen Männern vor und nach HCG-Stimulation; eingezeichnet ist die Standardabweichung s.

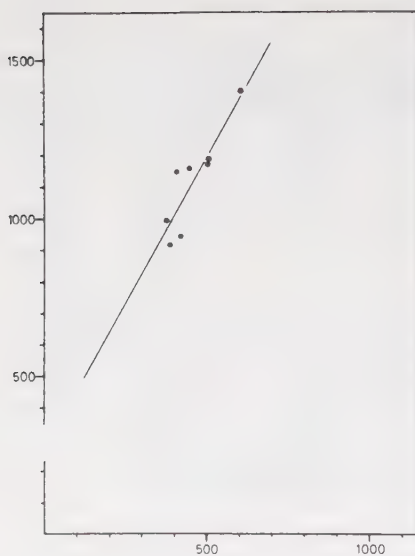


Abb. 6 Darstellung der direkten Proportionalität zwischen Plasmatestosteron vor (T_b) und nach (T_s) Stimulation mit Hilfe einer linearen Regression
($r = 0,94$)
 $T_s = 265 + 1,84 T_b$

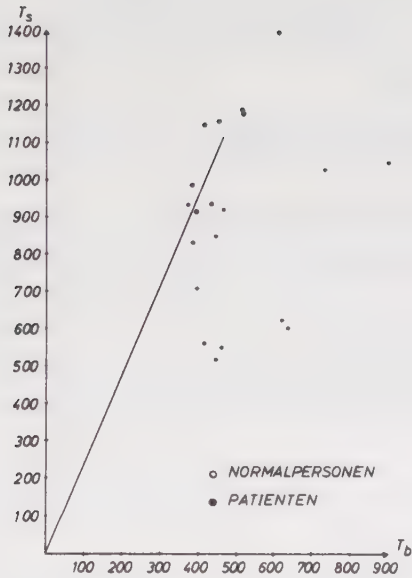


Abb. 7 Synoptische Darstellung der Stimulationskoeffizienten aller Probanden :
normale Männer
Patienten mit Impotentia coeundi
Die abgebildete Gerade ist keine Regressionsgerade.

Material

Testosteron-1, 2- ^3H

(Radiochemical Centre Amersham)

Sephadex -G-25 medium

(AB Pharmacia, Uppsala)

Sämtliche übrigen Reagenzien wurden von der Firma
Merck, Darmstadt, bezogen :

DC-Fertigplatten F 254

Testosteron (für biochemische Zwecke)

Äthanol, abs. p.a.

Chloroform, p.a.

Essigsäureäthylester, p.a.

Petrolbenzin (60-80 $^{\circ}$), p.a.

Szintifix T

Borsäure krist., p.a.

Calciumchlorid-2-hydrat, krist., p.a.

Natriumsulfat, wasserfrei, p.a.

Literatur

1. ARISTOTELES :
Tierkunde.
Übersetzt von Paul Gohlke
Schöningh, Paderborn 1949, 444
- 1a. ANDERSON, T.W. :
Introduction to multivariate statistical analysis.
6. Aufl., J. Wiley, New York 1966
2. BENEDEK, Th. :
Sexual functions and their disturbances.
Zit. in GIESE, H. : Die Sexualität des Menschen.
Enke, Stuttgart 1954, 387
3. BROWNIE, A.C., H.J.van der MOLEN, E.E. NISHIZAWA,
K.B. EIK-NES :
Determination of testosterone in human peripheral and
adrenal venous plasma.
J.clin.Endocr. (Springfield) 24 (1964) 432
4. CLEVELAND, W.W., N. AHMAD, D.H. SANDBERG, K. SAVARD :
Excretion of testosterone and 17-ketosteroids following
administration of HCG and ACTH to normal adult males.
Steroids 8 (1966) 149
5. COPPAGE, W.S., A.E. COONER :
Testosterone in human plasma.
N.England J.Med. 273 (1965) 902
6. DETERMANN, H. :
Gelchromatographie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967
7. FRANKL, V.E. :
Psychogene Potenzstörungen. Richtlinien für eine
Psychotherapie.
In : FRANKL, V.E., V.E. Freiherr v. GEBSATTEL,
I.H. SCHULTZ : Handbuch der Neurosenlehre und Psycho-
therapie. Bd. II : Spezielle Neurosenlehre.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1959, 610
8. FRICK, J., F.A. KINCL :
The measurement of plasma testosterone by competitive
protein-binding-assay.
Steroids 13 (1969) 495
9. GANDY, H.M., R.E. PETERSON :
Measurement of testosterone and 17-ketosteroids in
plasma by the double isotope dilution derivative
technique.
J.clin.Endocr. (Springfield) 28 (1968) 949

10. GUERRA-GARCIA, R., A. VELÁSQUEZ, J. COYOTUPA :
A test of endocrin gonadal function in men :
urinary testosterone after injection of HCG.
J.clin.Endocr. (Springfield) 29 (1969) 179
11. HALBERG, M.C., E.M. ZORN, R.G. WIELAND :
A sensitive testosterone assay by protein-binding.
Steroids 12 (1968) 241
12. HEYNS, W., G. VERHOEVEN, H. van BAELEN, P.de MOOR :
Measurement of testosterone in plasma by competitive
protein binding.
Ann. Endocr. 30 (1969) 153
13. HORTON, R., T. KATO, R. SHERINS :
A rapid method for the estimation of testosterone in
male plasma.
Steroids 10 (1967) 245
14. HUDSON, B., J.P. COGHLAN, A. DULMANIS :
Testicular function in man.
Ciba Found.Coll.Endocr. 16 (1967) 140
15. HUDSON, B., J.P. COGHLAN, A. DULMANIS, M. WINTOUR :
The measurement of testosterone in biological fluids
in the evaluation of androgen activity.
Exc.med.Found.Int.Congr. 83 (1965) 1127
16. ISMAIL, A.A.A., D.W. DAVIDSON, D.R. CULLEN, J.A.LORAINÉ,
W.L. IRVINE, A.J. COOPER, C.G. SMITH :
Assessment of gonadal function in man.
In : W.J. IRVINE (Ed.) : Reproductive Endocrinology.
Livingstone, Edinburgh (1970)
17. ISMAIL, A.A.A., D.N. LOVE, E. NIESCHLAG :
A method for estimation of plasma testosterone using
a technique depending on competitive protein binding.
Res.on Steroids IV (1970) (im Druck)
18. JORES, A., H. NOWADOWSKI :
Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nicht
endokrinologischer Erkrankungen.
Thieme, Stuttgart 1968
19. JULESZ, M., J. HOLLO :
Diagnostik der neuroendokrinen Krankheiten und ihre
pathophysiologischen Grundlagen.
Verlag der ungarischen Akademie der Wissenschaften.
Budapest 1961, 812, 821
20. KEMPER, W. :
Die funktionellen Sexualstörungen.
Thieme, Stuttgart 1950, 23, 26

21. KINSEY, A. :
Das sexuelle Verhalten des Mannes.
Fischer, Berlin-Frankfurt/Main 1965, 216
22. KIRSCHNER, M.A., M.B. LIPSETT, D.R. COLLINS :
Plasma ketosteroids and testosterone in man :
A study of the pituitary-testicular axis.
J.clin.Invest. 44 (1965) 657
23. KORENMAN, S.G., H. WILSON, M.B. LIPSETT :
Testosterone production rates in normal adults.
J.clin. Invest. 42 (1963) 1753
24. KÜNZLER, E. :
Zur Genese der Potenzstörungen.
Med.Welt (1966) 2821
25. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN :
Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme, Stuttgart 1964
26. LANGENLÜDDEKE, A. :
Die Entmannung von Sittlichkeitsverbrechern.
Walter de Gruyter & Co., Berlin 1963, 83
27. LEVIE, L.H. :
Internat.J.Sexol., Bombay VI (1951) 138
Zit. in : FRANKL, V.E., V.E. Freiherr von GEBSATTEL,
I. H. SCHULTZ : Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie, Bd. II : Spezielle Neurosenlehre.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1959, 580
28. LIPSETT, M.B., H. WILSON, M.A. KIRSCHNER, S.G. KORENMAN,
L.M. FISHMAN, G.A. SAFRATY, C.W. BARDIN :
Studies on Leydig cell physiology and pathology :
Secretion and metabolism of testosterone.
Rec.Progr.Horm.Res. 22 (1966) 245
29. LISK, R.D. :
Neural localisations for androgen activation of copulatory behaviour in the male rat.
Endocrinology (Springfield) 80 (1967) 754
30. LUISI, M., F. FRANCHI, V. MARESCOTTI, C.FASSORRA,
G. TODESCHINI :
Effects of chorionic gonadotrophin administration on plasma levels, urinary excretion and production of testosterone in elderly subjects and in patients with climacteric syndrome.
Acta europ.Fertil. 1 (1969) 617

31. MADDOCK, W.O., W.O. NELSON :
The effects of chorionic-gonadotrophin in adult man :
Increased estrogen and 17-ketosteroids excretion gynecomastia, Leydig cell stimulation and semiferons tubule damage.
J.clin.Endocr. (Springfield) 12 (1952) 985

32. MATUSSEK, P. :
Störungen des Sexuallebens.
In : FRANKL, V.E., V.E. Freiherr von GEBSATTEL, I.H. SCHULTZ : Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie, Bd. II : Spezielle Neurosenlehre.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1959, 580

33. MAYES, D., C.A. NUGENT :
Determination of plasma testosterone by the use of competitive protein binding.
J.clin.Endocr. (Springfield) 28 (1968) 1169

34. van der MOLEN, H.J., D. GROEN, A. PETERSON :
Measurement of testosterone in plasma and urine using gas liquid chromatography.
Exc.Med.Found.Int.Congr. 101 (1966) 1

35. MORER-FARGAS, F., H. NOWAKOWSKI :
Die Testosteronausscheidung im Harn bei männlichen Individuen.
Acta endocr. (K'hvn) 49 (1965) 443

36. MROUEH, A., B. LYTTON, N. KASE :
Effects of HCG and HMG (Pergonal) in males with oligospermia.
J.clin.Endocr. (Springfield) 27 (1967) 53

37. MURPHY, B.E.P. :
Protein binding and the assay of nonantigenic hormones.
Rec.Progr. Horm.Res. 25 (1969) 563

38. NEHER, R. :
Biosynthese des Testosterons.
In : KLEIN, E. : "Das Testosteron - Die Struma".
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1968, 1

39. NIESCHLAG, E., A.A.A. ISMAIL :
Bestimmung der Tagesschwankungen des Plasmatestosterons normaler Männer durch kompetitive Proteinbindung.
Klin.Wschr. 48 (1970) 53

40. NIESCHLAG, E., A.A.A. ISMAIL :
Diurnal variations of plasma testosterone in normal and pathological conditions as measured by the technique of competitive protein binding.
J.Endocr. 46 (1970) 111

41. NIESCHLAG, E., M. ROHR, H. WOMBACHER, C. OVERZIER :
Leydig-Zell-Funktionstest : Bestimmung von Plasma-
testosteron durch kompetitive Proteinbindung vor und
nach HCG-Belastung.
Klin.Wschr. 49 (1971) 91
42. NIESCHLAG, E., C. OVERZIER :
Überprüfung der inkretorischen Hodenfunktion mit Be-
stimmung von Plasmatestosteron durch kompetitive Pro-
teinbindung vor und nach HCG-Stimulation.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 76 (1970) 876
43. OVERZIER, C. :
Larvierte schwere Hodeninsuffizienz.
Med.Klin. 57 (1962) 744
44. PIZARRO, M.-A., R. ARREDONO :
Measurement of plasma testosterone by competitive
protein binding.
Ann.Endocr. 30 (1969) 159
45. RIONDEL, A., J.F. TAIT, M. GUT, S.A.S. TAIT,
E. JOACHIM, B. LITTLE :
Estimation of testosterone in human peripheral blood
using S-35-thiosemicarbazide.
J.clin.Endocr. (Springfield) 23 (1963) 620
46. ROSENFELD, R.L., W.R. EBERLEIN, A.M. BONGIOVANNI :
Measurement of plasma testosterone by means of com-
petitive protein binding analysis.
J.clin.Endocr. (Springfield) 29 (1969) 854
47. ROSNER, J.M., N.F. CONTE :
Evaluation of testicular function by measurement of
urinary excretion of testosterone.
J.clin.Endocr. (Springfield) 26 (1966) 735
48. RUZICKA, L., M.W. GOLDBERG, J. MEYER, II. BRUENGER
and E. EICHENBERGER :
Zur Kenntnis der Sexualhormone. Über die Synthese des
Testikelhormons (Androsteron) und Stereoisomere
desselben durch Abbau hydrierter Sterine.
Helvet.chim.acta 17 (1934) 1395
49. SCHMIDT, H. :
Testosteronausscheidung bei männlichen Personen unter
normalen und pathologischen Bedingungen.
Acta Endocr. (K'hvn) 58 (1968) 7
50. SCHUBERT, K., G. FRANKENBERG, R. ALBRECHT :
Ausscheidung von delta-4-Androsten-3-17-dion und Testo-
steron nach Applikation von HCG, FSH oder Testosteron
bei gesunden Männern und Nasen-Rachen-Fibromträgern.
Endokrinologie, Leipzig 47 (1965) 206

51. SCHULTZ, I.H. :
Organstörungen und Perversionen im Liebesleben.
Reinhardt, München 1952, 54
52. SIMPSON, S.L. :
Brit.Med.J. (1950) 693
Zit. in : GIESE, H. : Die Sexualität des Menschen.
Lnke, Stuttgart 1954, 374
53. SNEDECOR, G.W. :
Statistical methods (5. Aufl.).
Iowa State College Press Am., Iowa 1956
54. STIEVE, H. :
Der Einfluß des Nervensystems auf Bau und Tätigkeit
der Geschlechtsorgane des Menschen.
Thieme, Stuttgart 1952
55. STUIVER, P.C., J.H.H. THIJSEN, H.J. van der MOLEN :
Plasma testosterone, urinary excretion of the 17-keto-
steroidfractions and urinary total 17-ketosteroids,
with deficient testicular function.
Exc.med.Found.Int.Congr. 101 (1966) 87
56. TAMM, J. :
Testes.
In : KÜCHENMEISTER, K., H. BARTELHEIMER, A. JORES
(Hrsg.).
Klinische Funktionsdiagnostik, Thieme Stuttgart 1967, 95
57. TAMM, J. :
Testis.
In : W. SIEGENTHALER (Hrsg.) : Klinische Pathophysiologie.
Thieme, Stuttgart 1970, 336
58. TAMM, J., M. APOSTOLAKIS, K.D. VOIGT :
The effect of ACTH and HCG on the urinary excretion of
testosterone in male patients with various endocrine
disorders.
Acta Endocr. (K'hvn) 53 (1966) 61
59. TONUTTI, E., O. WELLER, E. SCHUCHARDT, E. HEINKE :
Die männliche Keimdrüse.
Thieme, Stuttgart 1960, 58
60. VERMEULEN, A. :
Testosterone excretion, plasma testosterone levels
and testosterone production rates in health and disease.
In : TAMM, J. (Hrsg.) : Testosterone.
Thieme, Stuttgart 1968, 170

61. VERMEULEN, A. :
Pathophysiologie und Klinik des Testosteronhaushaltes
bei Männern.
In : KLEIN, E. (Hrsg.) : "Das Testosteron - Die Struma".
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968, 52
62. WEBER, H.F.J. :
Die neurovegetativen Funktionsstörungen des Urogenitalsystems.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1958, 74
63. WEIL, A. :
The history of internal secretions.
Med.Life 32 (1925) 73

Lebenslauf

Am 5. Dezember 1946 wurde ich als 1. Kind des Assistenzarztes Karl-Heinz Weirich und seiner Ehefrau Hilde, geborene Leyser in Bad Kreuznach geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Ringschule und von 1957 an die Staatliche Lina Hilgerschule in Bad Kreuznach. 1967 bestand ich die Reifeprüfung an der Hildegardisschule in Bingen.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich in Mainz zunächst mit dem Studium der Chemie und Physik und wechselte nach bestandener Aufnahmeprüfung zum Medizinstudium über.

Im Sommer 1968 legte ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1970 die ärztliche Vorprüfung ab.

Nach dem Physikum begann ich im Sommer 1970 mit meiner Dissertation bei Herrn Professor Dr. C. Overzier.

Ich habe vor, mein Studium in Mainz zu beenden und mich im Frühjahr 1973 zur ärztlichen Prüfung zu melden.

Herr Professor Dr. Claus Overzier überließ mir das Thema.

Herrn Dr. Eberhard Nieschlag gilt mein besonderer Dank für die Einführung in die spezielle Thematik und Methodik und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Michaelis für seine eingehende statistische Beratung danken.

